



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Resultados tratamiento R-CHOP, primera línea, en linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes en pacientes del Hospital José Carrasco Arteaga 2013-2018. Cuenca, 2019.

Proyecto de investigación previo a
la obtención del título de Médico.

Autores

Jorge Eduardo Gómez Freire C.I. 1805382882

Jean Pierre Villafuerte Demera C.I. 1717686123

Director

Dr. Andrés Fernando Andrade Galarza C.I. 0103784013

Asesor

Dr. Marco Ribelino Ojeda Orellana C.I. 0103280079

Cuenca, 14 de octubre de 2019



RESUMEN

Antecedentes: el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) representa aproximadamente 1/3 de los linfomas. El esquema rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) constituye su tratamiento de primera línea.

Objetivo general: evaluar los resultados del tratamiento R-CHOP, en el DLBCL en los pacientes del Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca, 2013-2018.

Metodología: estudio descriptivo, transversal, de 83 casos de DLBCL; se utilizó la información obtenida del sistema de base de datos del hospital (AS 400), la que se recolectó en Excel 2016 y procesándose en el software SPSS-v23.0. El análisis se elaboró mediante tablas, utilizando frecuencia, porcentajes y medidas de tendencia central.

Resultados: se estudiaron 83 casos de DLBCL con tratamiento R-CHOP. El sexo femenino predominó con el 53%; la media de edad fue de 61,41 años. El estadio III y IV se observó en el 36,1% y 31,3% de los casos. El riesgo bajo al diagnóstico fue el principal, correspondiendo al 34,9%. La localización nodal fue la más común (53%); la afección gástrica fue el 46,2% del compromiso extra-nodal. 68,7% de los pacientes presentaron remisión completa, 6% remisión parcial, 7,2% enfermedad estable, 9,6% progresión de la enfermedad y 8,4% fallecieron durante el tratamiento.

Conclusiones: el DLBCL fue más frecuente en el sexo femenino, con mayor frecuencia en pacientes mayores a 70 años. La mayoría de los pacientes tuvieron estadios avanzados y un riesgo bajo. La remisión completa se presentó en la mayoría de los casos.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin. Rituximab. Ciclofosfamida. Doxorrubicina. Vincristina. Prednisona. Lactato deshidrogenasa.



ABSTRACT

Background: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) represents 1/3 of the lymphomas approximately. The regimen of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) constitutes as its first-line treatment.

Objective: to evaluate the results of R-CHOP treatment, in DLBCL in patients of The José Carrasco Arteaga Hospital in Cuenca, 2013-2018.

Methodology: a descriptive transversal study of 83 cases of DLBCL; the information obtained from the hospital database system (AS 400) was used, which was recollected at Excel 2016 and being processed at SPSS-v23.0 software. The analysis was organized by tables, using frequency, percentages and measures of key trends.

Results: 83 cases of DLBCL with R-CHOP treatment were studied. The female sex predominated with 53%. The average age was 61,41 years. Stage III and IV was observed in 36,1% and 31,3% of the cases. Low risk at the diagnosis was the main, corresponding to 34,9%. Nodal site was the most common (53%). Gastric affection was 46,2% of the extra-nodal involvement. 68.7% of the patients showed complete response, 6% partial response, 7,2% stable disease, 9,6% progressive disease and 8.4% died during treatment.

Conclusions: the DLBCL was more frequent in the female sex, with higher frequency in patients older than 70 years. Most of the patients had advanced stages and a low risk. The complete remission was presented in most cases.

Key words: Non-Hodgkin lymphoma. Rituximab. Cyclophosphamide. Doxorubicin. Vincristine. Prednisone. L-lactate dehydrogenase.



ÍNDICE

CAPÍTULO I	13
1.1. INTRODUCCIÓN	13
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	14
1.4. JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS	14
CAPÍTULO II	15
2. FUNDAMENTO TEÓRICO	15
2.1. Concepto	15
2.2. Epidemiología	16
2.3. Clasificación	16
2.4. Patogénesis molecular	19
2.5. Manifestaciones clínicas	19
2.6. Diagnóstico	20
2.7. Estadio	20
2.8. Pronóstico de agresividad	21
2.9. Tratamiento	23
2.10. Respuesta al tratamiento	24
CAPÍTULO III	27
3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	27
3.1. Objetivo general	27
3.2. Objetivos específicos	27
CAPÍTULO IV	28
4. DISEÑO METODOLÓGICO	28
4.1. Tipo de estudio y diseño general	28
4.2. Área de estudio	28



4.3. Universo	28
4.4. Criterios de inclusión y exclusión	28
4.5. Variables	28
4.6. Operacionalización de variables	28
4.7. Métodos, técnicas e instrumentos	29
4.8. Procedimientos	29
4.9. Plan de tabulación y análisis	29
4.10. Aspectos éticos	29
CAPÍTULO V	30
5. RESULTADOS.	30
CAPÍTULO VI	37
6. DISCUSIÓN.	37
CAPÍTULO VII	41
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	41
7.1. Conclusiones	41
7.2. Recomendaciones	42
CAPÍTULO VIII	43
8. BIBLIOGRAFÍA	43
CAPÍTULO IX	51
9. ANEXOS	51
9.1. Operacionalización de variables	51
9.2. Formulario	57
9.3 Lista de edades y cálculo del IPI	58
9.4. Aprobación de protocolo	61
9.5. Aprobación del comité de bioética	62
9.6. Aprobación de recolección de datos	64




CLÁUSULA DE LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, Jorge Eduardo Gómez Freire, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación "RESULTADOS TRATAMIENTO R-CHOP, PRIMERA LÍNEA, EN LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA 2013-2018. CUENCA, 2019", de conformidad con el Art.114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN, reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el Repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 14 de octubre de 2019.



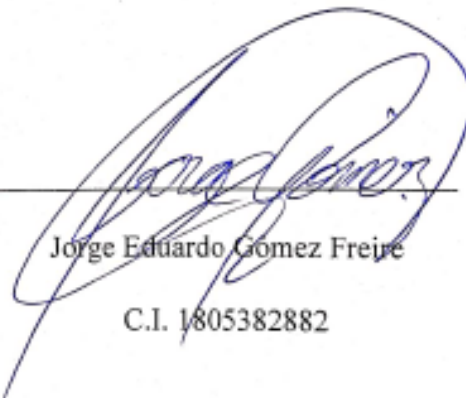
Jorge Eduardo Gómez Freire
C.I. 1805382882



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Yo, Jorge Eduardo Gómez Freire, en calidad de autor del proyecto de investigación "RESULTADOS TRATAMIENTO R-CHOP, PRIMERA LÍNEA, EN LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA 2013-2018. CUENCA, 2019", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son exclusiva responsabilidad de sus autores.

Cuenca, 14 de octubre de 2019.



Jorge Eduardo Gómez Freire
C.I. 1805382882



CLÁUSULA DE LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, Jean Pierre Villafuerte Demera, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación "RESULTADOS TRATAMIENTO R-CHOP, PRIMERA LÍNEA, EN LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA 2013-2018. CUENCA, 2019", de conformidad con el Art.114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN, reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el Repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 14 de octubre de 2019.



Jean Pierre Villafuerte Demera
C.I. 1717686123



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Yo, Jean Pierre Villafuerte Demera, en calidad de autor del proyecto de investigación “RESULTADOS TRATAMIENTO R-CHOP, PRIMERA LÍNEA, EN LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA 2013-2018. CUENCA, 2019”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son exclusiva responsabilidad de sus autores.

Cuenca, 14 de octubre de 2019.



Jean Pierre Villafuerte Demera
C.I. 1717686123



AGRADECIMIENTO

El presente proyecto de investigación no hubiera salido a flote sin el apoyo de dos personas, quienes han sido partícipes de forma activa: el Dr. Andrés Fernando Andrade Galarza y el Dr. Marco Ribelino Ojeda Orellana, los mismos que han aportado con sus conocimientos, sus experiencias y su tiempo para alcanzar a cristalizar esta idea, concebida algún tiempo atrás. Además, al Dr. Esteban Homero Villa Cárdenas, quien fue el propulsor de esta visión y quien nos brindó su apoyo incondicional como profesional, como amigo. Queremos además agradecer a nuestra alma mater y su grupo de docentes, que juntos nos han impartido conocimientos, experiencias, oportunidades y de esta forma nos han permitido alcanzar el sueño de la formación de médicos con vocación.

LOS AUTORES

Jorge Gómez

Pierre Villafuerte



DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a: Myriam y Franklin, mis padres, quienes han inculcado en mí sus buenos valores y han sido apoyo incondicional, ejemplo de amor y de lucha, amigos e inspiración; a Christian, mi hermano, que también ha sido mi confidente, consejero, mentor y modelo a seguir; a Leandro y Ainhoa, mis sobrinos y luz de mis ojos; y por último, a todos esos amigos, cuyos lazos se han ido forjando a lo largo de estos años llenos de experiencias e inolvidables momentos.

Jorge E. Gómez



DEDICATORIA

Este proyecto de investigación, sin lugar a duda va dedicado a mis padres, Lizardo y Cristina, quienes representan el pilar fundamental y quienes fueron mis maestros en este camino llamado vida por enseñarme la importancia del respeto, la solidaridad, la honestidad, la responsabilidad y la humildad. Además, a mis hermanos y mis sobrinos quienes fueron todo ese apoyo incondicional, ese aliento para salir adelante en esta majestuosa carrera. A todos mis amigos, quienes son esos hermanos que estarán presente en toda la vida. Y, por último, a todos los docentes que ayudaron en mi formación como profesional y que representaré con mucho orgullo.

J. Pierre Villafuerte



CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

Los linfomas son un grupo heterogéneo de tumores sólidos del sistema linfático. Han sido clasificados en dos grandes grupos que son: el linfoma no Hodgkin (LNH) y linfoma de Hodgkin. El LNH presenta un amplio espectro de subtipos serológicos e histológicos; sin embargo, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) es el más prevalente a nivel mundial (1).

Tenemos herramientas validadas, como la Escala de Ann Arbor y el Índice de Pronóstico Internacional para calificar estadio y riesgo de los pacientes, respectivamente (2).

Actualmente, el esquema rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) constituye el tratamiento de primera línea para DLBCL; consiste en un grupo de quimio-fármacos combinados con anticuerpos monoclonales administrados en ciclos (de 6 a 8 ciclos) (3).

A pesar del conocimiento acerca de la enfermedad, las herramientas utilizadas y el esquema terapéutico; no solamente en Cuenca – Azuay, sino en el Ecuador carecemos de estudios que reflejen la respuesta clínica de los pacientes al tratamiento administrado.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha descrito que el linfoma no Hodgkin en el Ecuador se asocia más a hombres y en una media de edad de 65 años y presenta una tasa de incidencia de 11,7 x cada 100.000 hombres, ocupando el décimo cuarto lugar a nivel mundial, según el registro de tumores de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), matriz Cuenca en el período 2005 – 2009 (4). La tasa de supervivencia a los 10 años es del 65% con el esquema terapéutico R-CHOP, el cual es de primera línea (5).

Contamos con datos de publicaciones antiguas relacionadas a linfoma no Hodgkin, podemos nombrar: un estudio descriptivo retrospectivo en 223 pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin que acudieron al servicio de oncología y hematología del Hospital “José Carrasco Arteaga” durante el periodo de mayo 2009 a mayo de 2014; tesis sobre factores de riesgo y de pronóstico de linfoma no Hodgkin de células B, en pacientes mayores a 15 años, Instituto del



Cáncer, SOLCA-Cuenca, 2006-2010; entre otros estudios más antiguos; sin embargo, no hay información acerca de la respuesta de esta enfermedad al tratamiento.

En base a lo expuesto y considerando que el esquema R-CHOP es de primera línea y que no hay estudios al respecto, nos planteamos la pregunta de investigación.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son los resultados del tratamiento R-CHOP en el linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes en los pacientes del Hospital José Carrasco Arteaga en el período 1 de enero de 2013 – 31 de diciembre de 2018?

1.4. JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS

El linfoma difuso de células B grandes es una enfermedad de alto impacto en el paciente, en la familia y en la sociedad. Se administra el esquema R-CHOP como tratamiento de primera línea; sin embargo, no hay estudios sobre la respuesta a este esquema dentro del medio, por lo que se cree relevante aportar datos actualizados referentes al tema de investigación, el mismo que se encuentra dentro de las prioridades de investigación de salud 2013 – 2017 del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), incluidas en el segmento de neoplasias hematológicas.

Los resultados obtenidos se registrarán en el repositorio digital de la Universidad de Cuenca y permitirán contrastar la realidad que se vive frente a estudios internacionales acerca del uso de este esquema terapéutico, sentando un precedente para investigaciones futuras en beneficio de la comunidad médica.



CAPÍTULO II

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1. Concepto

Los linfomas son tumores sólidos del sistema inmune. Es importante recordar que el 90% de los linfomas corresponden a los linfomas no Hodgkin y el 10% restante está representado por los linfomas de Hodgkin. Los LNH engloban diversos grupos de cáncer, siendo relevante conocer que el 85 – 90% de estos linfomas provienen de los linfocitos B (6).

El linfoma difuso de células B grandes es el más común en los Estados Unidos, aproximadamente 1/3 de los linfomas. También es el linfoma más frecuente asociado a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, por sus siglas en inglés). Este subtipo presenta características histológicas distintivas como son: crecimiento difuso que reemplaza al tejido linfoide normal, tamaño nuclear con dimensiones similares a las de un macrófago. Afecta a las personas de cualquier edad, sin embargo, es más frecuente en mayores de 60 años. Por lo general es un linfoma agresivo, de rápido crecimiento, pero suele responder bien al tratamiento (7).

Un subtipo común de DLBCL es el linfoma primario mediastinal de células B, que afecta principalmente a mujeres jóvenes. Comienza en el mediastino, puede causar dificultades respiratorias o puede bloquear la vena cava superior causando edema de miembros superiores y cara, por su crecimiento.

Hay otros subtipos, pero éstos son poco comunes, como el linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC), que afecta el cerebro o la médula espinal, a veces, también se descubre en los tejidos alrededor de la médula espinal o los ojos. Afecta más a personas de edad avanzada y con compromiso inmunológico. La mayoría de las personas presentan cefalea y confusión. También pueden presentar problemas con la visión; debilidad o alteración de la sensibilidad en el rostro, los brazos o las piernas; y convulsiones en algunos casos (8).



2.2. Epidemiología

La incidencia general de LNH en España oscila entre 30 y 70 nuevos casos por millón de habitantes y año. Son más frecuentes entre los hombres y entre pacientes con enfermedades del sistema inmune, y pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia (9).

La incidencia de los linfomas en el Ecuador se ha calculado que va en un incremento del 3 por ciento cada año. Las tasas más altas de esta patología se encuentran en Quito con una incidencia de 8,9 por 100.000 hombres y en Loja con 6.7 por 100.000 mujeres (10).

De acuerdo con el registro de tumores SOLCA, en la ciudad de Cuenca, publicado en el año 2015, los cánceres de ganglios linfáticos presentaron una tasa de incidencia de 5,2 por 100.000 habitantes en el periodo 2005 a 2009 ocupando el 4to lugar a nivel nacional. La media de edad en la que aparece este tipo de cáncer según este registro es de 65 años. La distribución de los casos diagnosticados varía de acuerdo a lo siguiente: localización (siendo a nivel ganglionar el más frecuente) morfología (el linfoma de células tipo B es el más frecuente) y estadio Ann-Arbor (el 56% de los casos se desconoce el estadio y un 17% son diagnosticados en un estadio II) (4).

2.3. Clasificación

Debido a la gran heterogeneidad, su clasificación es compleja; por lo tanto, existen diversos métodos para hacerlos, como los sistemas tradicionales (clasificación de Rappaport, por ejemplo) que por lo general ya no son usados; se hace hincapié en la clasificación actualizada de la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) de 2016, pero, al ser esta una clasificación sumamente extensa, nos enfocamos en la división de las células B maduras, la cual es de nuestro interés (11).



Tabla 1: Clasificación de neoplasias de células B maduras, según la Organización Mundial de la Salud (WHO). Cuenca-Ecuador, 2019:

- Leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas.
- Linfocitosis monoclonal de células B.
- Leucemia prolinfocítica de células B.
- Linfoma de la zona marginal esplénica.
- Tricoleucemia (leucemia de células pilosas o células peludas o reticuloendoteliosis leucémica).
- Linfoma / leucemia de células B esplénicas, no clasificable.
 - Linfoma difuso de células B pequeñas de la pulpa roja esplénica.
 - Leucemia-variante de células pilosas.
- Linfoma plasmocítico.
 - Macroglobulinemia de Waldenström.
- Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), IgM. *
- Enfermedad de cadena pesada μ .
- Enfermedad de cadena pesada γ .
- Enfermedad de cadena pesada α .
- Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), IgG / A. *
- Mieloma de células plasmáticas.
- Plasmocitoma óseo solitario.
- Plasmocitoma extraóseo.
- Enfermedad de depósitos de inmunoglobulinas monoclonales. *
- Linfoma de la zona marginal extranodal del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT).
- Linfoma de la zona marginal nodal.
 - Linfoma pediátrico de la zona marginal nodal.
- Linfoma folicular.
 - Neoplasia folicular in situ. *
 - Linfoma folicular de tipo duodenal. *



- Linfoma folicular de tipo pediátrico. *
- Linfoma de células B grandes con reordenamiento IRF4. *
- Linfoma cutáneo primario del folicular.
- Linfoma de células del manto.
 - Neoplasia de células del manto in situ. *
- **Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), NOS (no other specification).**
 - Linfoma de células B semejantes a las del centro germinal. *
 - Linfoma de células semejantes a la célula B activada. *
- Linfoma de células B grandes rico en células T / histiocitos.
- DLBCL primario del sistema nervioso central (SNC).
- DLBCL cutáneo primario, tipo pierna.
- Virus del Epstein-Barr (EBV) + DLBCL, NOS. *
- EBV + úlcera mucocutánea. *
- DLBCL asociado a inflamación crónica.
- Granulomatosis linfomatoide.
- Linfoma primario mediastinal de células B grandes.
- Linfoma intravascular de células B grandes.
- Quinasa del linfoma anaplásico (ALK) + linfoma de células B grandes.
- Linfoma plasmoblástico.
- Linfoma de efusión primaria.
- Herpes Virus Humano – 8 (HHV8)⁺ DLBCL, NOS. *
- Linfoma de Burkitt.
- Linfoma tipo Burkitt con aberración 11q. *
- Linfoma de células B de alto grado, con rearreglos de MYC y BCL2 y/o BCL6. *
- Linfoma de células B de alto grado, NOS. *
- Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el DLBCL y el linfoma de Hodgkin clásico.
-

*: Cambios que se han realizado, respecto a la clasificación de la OMS del 2008.

Fuente: clasificación de la OMS de neoplasias linfoides, 2016.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.



2.4. Patogénesis molecular

Muchos estudios corroboran la existencia de una hipermutación somática en la patogénesis de linfoma difuso de células B grandes. Entre las conocidas tenemos mutaciones del gen BCL6, represor transcripcional necesario para la formación de centros germinales, caracterizado por fragmentación del gen, presente en un 30%, y mutaciones adquiridas del gen promotor BCL6 que anulan la regulación negativa del gen BCL6. También, existen alteraciones moleculares en el gen p53, guardián del genoma, y oncogenes como el cMYC con lo que las células del linfoma difuso de células B grandes se dirigen erróneamente a una amplia variedad de loci (plural de locus, es una posición fija en un cromosoma, que determina la posición de un gen o de un marcador genético). Por consiguiente, se produce un estado de proliferación relativamente indiferenciado, un crecimiento anormal y un mantenimiento de este tipo de células alteradas a nivel de los centros germinales (12).

2.5. Manifestaciones clínicas

La presentación clínica puede ser nodal o extranodal y se caracteriza por un alto índice de crecimiento, con síntomas que dependen de la localización tumoral.

Los síntomas B (se presentan en el 30% de los casos), estos son:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$
- Sudoración nocturna
- Pérdida de peso corporal $>10\%$ en 6 meses.

Se presenta como una masa de rápido crecimiento que puede crecer en cualquier parte del cuerpo, en localización ganglionar o extraganglionar (tubo digestivo, piel, hueso, cerebro, otros tejidos). Comúnmente afecta el anillo de Waldeyer, tejido linfático orofaríngeo (amígdalas y adenoides). La afección del hígado y bazo es secundaria, pudiendo tomar la forma de grandes masas destructivas. Es raro que se afecte la médula ósea, apareciendo en etapas tardías de la evolución (6,7,12).



2.6. Diagnóstico

Se requiere la escisión de un nódulo linfático o de tejido extra-nodal de manera quirúrgica (biopsia). También se realiza inmunohistoquímica básica para detectar la presencia de antígeno CD20 (presentes en la superficie celular de los linfocitos B malignos). Dentro del esquema mínimo de diagnóstico se debería cuantificar los niveles de lactato deshidrogenasa (para el índice pronóstico internacional), además de la inmunohistoquímica CD20 (13). Para el diagnóstico inicial de DLBCL se debe incluir: CD3, CD5, Ki-67, CD10, CD20, CD30, CD43, Bcl-2, Bcl-6, MUM-1 y CD138. En caso de linfoma con diferenciación incompleta B, así como en casos de biopsias subsecuentes de pacientes tratados con antiCD20 (rituximab), el panel de anticuerpos deberá incluir marcadores tales como CD79a, PAX5. En el caso de pacientes mayores de 50 años o linfomas asociados a virus se deberá evaluar la toma de EBER y HHV8 (14,15).

2.7. Estadío

Para esto se utiliza la clasificación de Ann Arbor, acorde a la cual hay 4 estadios (16).

Tabla 2: Clasificación Modificada de Ann Arbor. Cuenca-Ecuador, 2019:

I: afecta a una sola región ganglionar (I) o se localiza en un solo órgano o área extralinfática (IE).
II: afecta a dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II) o una afectación extralinfática y en una o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (IIE).
III: afecta a dos o más regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III), que también puede estar acompañada de afectación extralinfática localizada (IIIE) o de afectación esplénica (IIIS).
IV: afecta de forma difusa o diseminada a uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, asociada o no con afectación de ganglios linfáticos. La afectación de la médula ósea o hepática siempre se considerará como estadio IV.

Fuente: linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B, Rev. Med. De Costa Rica y Centroamérica, 2014.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte



A pesar de que en primera instancia la clasificación de Ann Arbor fue desarrollada en 1971 para linfoma Hodgkin, constituye un pilar fundamental para el LNH y su estadificación, siendo uno de los sistemas más recientes el de Costwolds, que además incluye criterios como: A – asintomático, B – presencia de síntomas B, E – afectación de un único sitio extra-nodal, S – compromiso del bazo, X – enfermedad voluminosa (bulky): ensanchamiento mediastínico mayor a 1/3 del diámetro intra-torácico o 10 cm de diámetro (17).

Se debe recordar que la afectación nodal incluye el anillo de Waldeyer, mediastino y el bazo. Los sitios de afectación extra nodal pueden ser: médula ósea, sistema nervioso, hígado, tubo digestivo, piel, gónadas, anexos oculares, riñón, útero, bulky (17).

2.8. Pronóstico de agresividad

Varios estudios han concluido que el pronóstico de pacientes con LNH depende mucho de su histopatología, la diferencias en la biología de sus células tumorales, parámetros clínicos (edad, enfermedad extra-nodal, estado de desempeño, estadio); sin embargo, el estadio (que es dependiente de ubicación y número de sitios de la enfermedad) no mide realmente la carga tumoral, el cual es un factor pronóstico determinante (17).

El Índice de Pronóstico Internacional (IPI), es una herramienta pronóstica general validada para todas las presentaciones de LNH. Está compuesto por un grupo de variables como son: edad; LDH sérico; el ECOG status performance (escala utilizada para evaluar el impacto que tiene una enfermedad sobre las habilidades de la vida diaria del paciente), el cual se califica como: 0= Totalmente activo, 1= Limitado en actividad física extenuante, pero ambulatorio, 2= Ambulatorio, pero incapaz de llevar actividad laboral, 3= Capaz de autocuidado, confinado a la silla o cama más del 50% del tiempo, 4= Completamente inhabilitado, confinado a la silla o cama, 5= Muerto (18); estadios III y IV de Ann Arbor, (explicados anteriormente); y el compromiso extra nodal (al momento del diagnóstico y mayor a 1 sitio). Lo presentamos a continuación (19).

Tabla 3: IPI. Cuenca-Ecuador, 2019:

Contiene 5 parámetros, cada uno de ellos equivale a 1 punto, estos son:

- Edad > 60 años
- LDH sérico > normal
- Estado funcional (performance status) 2 – 4
- Estadío III o IV
- Compromiso extra-nodal > 1 sitio

De acuerdo al puntaje observamos el nivel de riesgo:

- Bajo 0 - 1
- Bajo – Intermedio 2
- Alto – Intermedio 3
- Alto 4 - 5

Fuente: guías de práctica clínica en oncología; linfomas de células B, red nacional integral del cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), 2017.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.

Esta clasificación, aplicada a pacientes con LNH CD 20 positivo, tratados con esquema R-CHOP, reveló los siguientes resultados (17).

Tabla 4: Interpretación del IPI en pacientes tratados con esquema R-CHOP. Cuenca-Ecuador, 2019:

Grupo de riesgo	Supervivencia libre de eventos a 3 años (%)	Supervivencia libre a progresión a 3 años (%)	Supervivencia global a 3 años (%)
Bajo	81	87	91
Bajo -Intermedio	69	75	81
Alto – Intermedio	53	59	65
Alto	50	50	59

Fuente: generalidades sobre linfomas, Rev Hematol Mex. 2018.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.



Actualmente existen modificaciones del IPI para distintos subgrupos de pacientes, tales como el IPI ajustado a la edad (AA-IPI), IPI revisado (R-IPI), el propuesto por la NCCN (NCCN-IPI), uno de los más recientes el GELTALMO-IPI, no obstante, el IPI clásico sigue siendo uno de los más utilizados (20).

2.9. Tratamiento

El esquema estándar es el R-CHOP. Establecido gracias a numerosas investigaciones que mostraron su eficacia en el tratamiento del linfoma no Hodgkin. Se descubrió que el rituximab, un anticuerpo quimérico anti CD20, actúa sobre éste antígeno expresado en la mayoría de las células B de los linfomas (21,22). Estos estudios demostraron que se une al complemento humano y lisan las líneas de células B linfoides. El rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona mostraron una eficacia del 95% con una supervivencia libre de enfermedad a 10 años de 64.3% (23).

Es imprescindible tener el acceso a administración de medicación por infusión intravenosa y un cuidado clínico adecuado, así como el recuento de neutrófilos, plaquetas, hemoglobina, evaluación de la función renal y hepática. Los esquemas R-CHOP y CHOP deberían ser acompañados de hidratación intravenosa y anti-eméticos (24).

A continuación describimos el esquema R-CHOP (quimioterapia más anticuerpo monoclonal, 6 u 8 ciclos), según la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC por sus siglas en inglés), cuya frecuencia va de 21-28 días (13).

Tabla 5: Esquema de tratamiento R-CHOP. Cuenca –Ecuador, 2019.

Rituximab	Infusión intravenosa	375 mg/m ²	
Ciclofosfamida	Infusión intravenosa	750 mg/m ²	
Doxorubicina	Infusión intravenosa	50 mg/m ²	
Vincristina	Infusión intravenosa	1,4 mg/m ²	(dosis máx. 2mg)
Prednisona	Vía oral	100 mg	(60mg/m ²)

Fuente: medicinas para el tratamiento del cáncer, OMS, 2014.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.



De manera informativa, existen tratamientos de segunda línea, usados en casos de falta de respuesta al tratamiento convencional. Estos esquemas se basan en agentes quimioterapéuticos que no presentan resistencia cruzada respecto a los de primera línea con o sin rituximab. El objetivo principal de esta batería de fármacos es lograr una cito-reducción máxima de la carga tumoral en preparación para quimioterapia a altas dosis con trasplante de autólogos de células madre (HDC – ASCT, por sus siglas en inglés) (19).

Tabla 6: Tratamientos de segunda línea. Cuenca – Ecuador, 2019.

- R – MINE: Mesna, Ifosfamida, Etopósido y Mitoxantrona.
- R – DHAP: Rituximab, Dexametasona, Citarabina y Cisplatino.
- R – ESHAP: Rituximab, Etopósido, Metilprednisolona, Citarabina y Cisplatino.
- R – FC: Rituximab, Fludarabina y Ciclofosfamida.
- R-ICE: Rituximab, Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido.

Fuente: guías de práctica clínica en oncología; linfomas de células B, Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), 2017.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte

2.10. Respuesta al tratamiento

Se han desarrollado métodos estandarizados y validados para una adecuada valoración de la respuesta a los esquemas terapéuticos, tales como los “Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos” (RECIST, por sus siglas en inglés), que considera varios parámetros y nos proporciona opciones de respuesta al tratamiento como: remisión completa, remisión parcial, enfermedad estable, enfermedad en progresión (25).



Tabla 7: Respuesta al tratamiento con esquema R-CHOP. Cuenca – Ecuador, 2019:

RESPUESTA	DEFINICIÓN	MASAS NODALES.	HÍGADO Y BAZO	MEDULA ÓSEA.
Remisión Completa. (CR)	Desaparición de toda evidencia de enfermedad.	a. FDG o PET positiva previo a terapia; masa de cualquier tamaño permitido si PET es negativa. b. Variabilidad de FDG o PET negativa; regresión a tamaño normal en TC.	No palpables, nódulos desaparecidos.	Infiltrado aclarado en biopsia repetida; si es indeterminado por morfología, la inmunohistoquímica debe ser negativa.
Remisión Parcial. (PR)	Regresión de enfermedad medida y sin nuevos sitios.	$\geq 50\%$ disminución en SPD de hasta 6 más grandes masas dominantes; sin incremento en tamaño de otros nódulos. a. FDG o PET positiva previo a tratamiento; uno a más PET positivas en el sitio previamente involucrado. b. Variabilidad de FDG o PET negativa; regresión en TC.	Disminución $\geq 50\%$ en SPD de nódulos (para nódulos simples en el mayor diámetro transversal); sin incremento en tamaño de hígado o bazo.	Irrelevante si es positivo previo a tratamiento; tipo celular debe ser especificado.
Enfermedad Estable. (SD)	Fracaso para alcanzar CR/PR o PD.	a. FDG o PET positiva previo al tratamiento; PET positiva en sitios previos de enfermedad sin nuevos sitios en TC o PET.		



		b. Variabilidad de FDG o PET negativa; sin cambios en tamaño de lesiones previas en TC.		
Recaída o Enfermedad Progresiva. (PD)	Cualquier nueva lesión o aumento \geq 50% de los sitios previamente involucrados desde el nadir.	Aparición de una nueva lesión $> 1,5$ cm in cualquier eje, aumento \geq 50% en SPD de más de un nódulo, o aumento \geq 50% del diámetro más largo de un nódulo previamente identificado > 1 cm en el eje corto. Lesiones PET positivas si el linfoma es FDG o PET previo a la terapia.	Aumento \geq 50% desde el nadir en la SPD de cualquier lesión previa.	Participación nueva o recurrente.
<u>Siglas (traducidas del inglés):</u> CR = remisión completa; FDG = [18F]fluorodesoxiglucosa; PET= tomografía por emisión de positrones; CT= tomografía computarizada; PR = remisión parcial; SPD = suma del producto de los diámetros; SD = enfermedad estable; PD = enfermedad progresiva (26,27).				

Fuente: Consenso del grupo de trabajo internacional para criterios de evaluación de respuesta al tratamiento en linfoma. 2017.
Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.



CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

3.1. Objetivo general

Evaluar los resultados del tratamiento R-CHOP, en el linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes en los pacientes del Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca, 2013-2018.

3.2. Objetivos específicos

- Caracterizar a los pacientes según variables sociodemográficas (edad, sexo y procedencia).
- Catalogar a los pacientes según estadio al diagnóstico por medio de escala Ann-Arbor.
- Clasificar a los pacientes según el índice de pronóstico internacional.
- Distribuir a los pacientes de acuerdo a la localización nodal o extra-nodal de la enfermedad.
- Evaluar la respuesta al tratamiento con esquema R-CHOP en primera línea, según variables sociodemográficas, Ann-Arbor e índice de pronóstico internacional.
- Precisar la respuesta al tratamiento con esquema R-CHOP en primera línea, según número de ciclos recibidos.



CAPÍTULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. Tipo de estudio y diseño general

Estudio descriptivo, transversal.

4.2. Área de estudio

Servicio de oncología y hematología del Hospital José Carrasco Arteaga, de la ciudad de Cuenca (Azuay – Ecuador); historias clínicas de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células B Grandes, confirmado histopatológicamente.

4.3. Universo

Universo: todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes, en el Hospital José Carrasco Arteaga, en la ciudad de Cuenca, en el período del 1 de enero de 2013 – 31 de diciembre de 2018.

Muestra: se trabajará con el universo de estudio.

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión: historias clínicas de pacientes con diagnóstico y confirmación histopatológica de linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que hayan recibido esquema R-CHOP como primera línea, de la base de datos del Hospital José Carrasco Arteaga, de la ciudad de Cuenca, en el período 2013 – 2018.

Exclusión: Historias clínicas incompletas, que no tengan confirmación histopatológica, que no hayan sido tratados en el Hospital José Carrasco Arteaga.

4.5. Variables

Se incluyeron variables cuantitativas como: edad, ECOG, LDH, número de sitios extranodales, puntuación del Índice de Pronóstico Internacional, número de ciclos recibidos; y variables cualitativas como: sexo, procedencia, estadio Ann Arbor, respuesta al tratamiento, sitio nodal y extra nodal, y sitio extra nodal de la enfermedad.

4.6. Operacionalización de variables

Ver anexo 9.1.



4.7. Métodos, técnicas e instrumentos

Métodos: observación.

Técnica: revisión de historias clínicas.

Instrumentos: guía para la revisión de la historia clínica y criterios de evaluación de la respuesta de los linfomas, basado en el consenso del grupo de trabajo internacional (Younes, et al. 2017).

4.8. Procedimientos

AUTORIZACIÓN: Una carta de autorización dirigida a la coordinación general de investigación del Hospital José Carrasco Arteaga.

CAPACITACIÓN: capacitación por parte de los autores a través de una retroalimentación bibliográfica, además del apoyo por parte del director y el asesor de tesis y personas relacionadas en la materia.

SUPERVISIÓN: la presente investigación fue supervisada por el Doctor Andrés Andrade y por el Doctor Marco Ojeda, quienes laboran como docentes de la cátedra de semiología y farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, respectivamente.

4.9. Plan de tabulación y análisis

Los registros de datos fueron consignados en una base de datos en Excel 2016 (acorde a un formulario elaborado y ajustado a la disponibilidad de datos, ver Anexo 9.2) y transferidos al programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 23.0. El análisis fue realizado mediante tablas, utilizando: frecuencia, porcentajes y medidas de tendencia central.

4.10. Aspectos éticos

Las pautas de la Declaración de Helsinki fueron empleadas, en las que refiere que la investigación médica es deber proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad a través de un código numérico asignado a la información de las personas incluidas en la investigación. Por lo tanto, se pueden comprobar los datos obtenidos a través de la base de historias clínicas del hospital.

**CAPÍTULO V****5. RESULTADOS.****Tabla 8**

Distribución de 83 pacientes con diagnóstico de DLBCL tratados con esquema R-CHOP en el Hospital José Carrasco Arteaga 2013-2018, según variables sociodemográficas. Cuenca, 2019.

VARIABLE	Frecuencia (n=83)	Porcentaje
Sexo		
Masculino	39	47,0
Femenino	44	53,0
Total	83	100,0
Grupo etario		
≤ 40 años	7	8,4
41 - 50 años	12	14,5
51 - 60 años	15	18,1
61 - 70 años	23	27,7
>70 años	26	31,3
Total	83	100,0
Procedencia		
Azuay	47	56,6
Cañar	16	19,3
Loja	7	8,4
El Oro	6	7,2
Morona Santiago	2	2,4
Manabí	1	1,2
Pichincha	1	1,2
Santo Domingo de los Tsáchilas	1	1,2
Zamora Chinchipe	1	1,2
Esmeraldas	1	1,2
Total	83	100,0

Fuente: Base de datos del sistema AS400.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.



Se obtuvieron datos de 83 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se observó que esta patología predominó en pacientes de sexo femenino, representando el 53% (44).

En relación a la edad, el grupo etario con mayor prevalencia fue el >70 años, siendo el 31,3% (26), seguido del grupo de 61-70 años, con un 27,7% (23); además, la media de edad al diagnóstico del grupo de estudio fue de 61,41 años, con un valor mínimo de 20 años y un máximo de 86 años (Ver Anexo 9.3).

Se encontraron pacientes procedentes de 10 provincias distintas, con predominio de Azuay con un 56,6% (47) y Cañar con un 19,3% (16).

Tabla 9

Distribución de 83 pacientes con diagnóstico de DLBCL tratados con esquema R-CHOP en el Hospital José Carrasco Arteaga 2013-2018, según estadio Ann Arbor al diagnóstico. Cuenca, 2019.

Estadio	Frecuencia (n=83)	Porcentaje
I	14	16,9
II	13	15,7
III	30	36,1
IV	26	31,3
Total	83	100,0

Fuente: Base de datos del sistema AS400.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.

Se encontraron estadios altos al momento del diagnóstico, predominando el estadio III con el 36,1% (30), seguido del estadio IV con el 31,3% (26). El estadio II fue el que tuvo menor frecuencia, representando el 15,7% (13).

**Tabla 10**

IPI calculado al diagnóstico en 83 pacientes con diagnóstico de DLBCL tratados con esquema R-CHOP en el Hospital José Carrasco Arteaga 2013-2018. Cuenca, 2019.

Riesgo según IPI	Frecuencia (n=83)	Porcentaje
Bajo	29	34,9
Bajo-Intermedio	23	27,7
Alto-Intermedio	11	13,3
Alto	20	24,1
Total	83	100,0

Fuente: Base de datos del sistema AS400.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.

La Tabla 10 representa el grupo de riesgo en el que se encasillan los pacientes estudiados acorde al cálculo del IPI (Ver anexo 9.3), cuyos resultados revelan que destaca el grupo de riesgo bajo con un 34,9% (29) y el grupo de riesgo bajo-intermedio con un 27.7% (23). El grupo de riesgo alto representó el 24,1% (20).

Tabla 11.

Distribución de 83 pacientes con diagnóstico de DLBCL tratados con esquema R-CHOP en el Hospital José Carrasco Arteaga 2013-2018, acorde a la localización nodal o extra-nodal de la enfermedad. Cuenca, 2019.

Localización	Frecuencia (n=83)	Porcentaje
Nodal	44	53,0
Extra-nodal	39	47,0
Total	83	100,0

Sitio extra-nodal		
	Frecuencia (n=39)	Porcentaje
Gástrico	18	46,2
Colon	3	7,7
Tiroides	1	2,6
Hepático	1	2,6
Macizo facial	4	10,3
Músculo-esquelético	2	5,1
Piel y tejido celular subcutáneo	3	7,7
Renal	3	7,7
Sistema nervioso central	1	2,6
Genito-urinario	3	7,7
Total	39	100,0

Fuente: Base de datos del sistema AS400.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.

En cuanto a la localización, se encontró que de los 83 pacientes estudiados, el 53% (44) presentó una afección nodal exclusiva y el 47% (39) manifestaron compromiso extra-nodal.

De los 39 pacientes con compromiso extra nodal, se observó que el compromiso gástrico corresponde al mayor porcentaje 46,2% (18); lugares como el SNC y tiroides fueron poco frecuentes, con una representación de apenas 2,6% (1).

**Tabla 12.**

Distribución de 83 pacientes con diagnóstico de DLBCL tratados con esquema R-CHOP en el Hospital José Carrasco Arteaga 2013-2018, según su respuesta terapéutica por grupos etarios, sexo, estadio e IPI. Cuenca, 2019.

Grupos etarios	Respuesta											
	CR	%	PR	%	SD	%	PD	%	DT	%	Total	%
≤ 40 años	5	6,0%	0	0,0%	1	1,2%	0	0,0%	1	1,2%	7	8,4%
41 - 50 años	8	9,6%	2	2,4%	1	1,2%	0	0,0%	1	1,2%	12	14,5%
51 - 60 años	10	12,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	4,8%	1	1,2%	15	18,1%
61 - 70 años	18	21,7%	1	1,2%	2	2,4%	1	1,2%	1	1,2%	23	27,7%
>70 años	16	19,3%	2	2,4%	2	2,4%	3	3,6%	3	3,6%	26	31,3%
Total	57	68,7%	5	6,0%	6	7,2%	8	9,6%	7	8,4%	83	100,0%
Sexo	Respuesta											
	CR	%	PR	%	SD	%	PD	%	DT	%	Total	%
Masculino	22	26,5%	2	2,4%	3	3,6%	7	8,4%	5	6,0%	39	47,0
Femenino	35	42,2%	3	3,6%	3	3,6%	1	1,2%	2	2,4%	44	53,0
Total	57	68,7%	5	6,0%	6	7,2%	8	9,6%	7	8,4%	83	100,0
Estadio Ann Arbor	Respuesta											
	CR	%	PR	%	SD	%	PD	%	DT	%	Total	%
I	14	16,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	14	16,9%
II	12	14,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,2%	13	15,7%
III	19	22,9%	4	4,8%	3	3,6%	3	3,6%	1	1,2%	30	36,1%
IV	12	14,5%	1	1,2%	3	3,6%	5	6,0%	5	6,0%	26	31,3%
Total	57	68,7%	5	6,0%	6	7,2%	8	9,6%	7	8,4%	83	100,0%
Indice Pronóstico Internacional	Respuesta											
	CR	%	PR	%	SD	%	PD	%	DT	%	Total	%
Bajo	28	33,7%	0	0,0%	1	1,2%	0	0,0%	0	0,0%	29	34,9%
Bajo-Intermedio	16	19,3%	3	3,6%	1	1,2%	2	2,4%	1	1,2%	23	27,7%
Alto-Intermedio	5	6,0%	0	0,0%	1	1,2%	4	4,8%	1	1,2%	11	13,3%
Alto	8	9,6%	2	2,4%	3	3,6%	2	2,4%	5	6,0%	20	24,1%
Total	57	68,7%	5	6,0%	6	7,2%	8	9,6%	7	8,4%	83	100,0%

Respuesta: CR = remisión completa; PR = remisión parcial; SD = enfermedad estable; PD = enfermedad en progresión; DT = fallece durante el tratamiento

Fuente: Base de datos del sistema AS400.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.

En los datos obtenidos de la respuesta terapéutica de los 83 pacientes estudiados, que recibieron R-CHOP como primera línea, se observó, de forma general, que el 68,7% (57) presentó una remisión completa; el 6% (5) tuvo una remisión parcial; el 7,2% (6) corresponde a enfermedad



estable; 9,6% (8) de los pacientes manifestaron una enfermedad en progresión; el 8,4% (7) estuvo representado por pacientes que fallecieron durante el tratamiento (después de haber recibido al menos un ciclo de R-CHOP).

Acorde a los grupos etarios, se evidenció que el grupo de los 61-70 años fue el de mayor frecuencia en remisión completa, siendo el 21,7% (18); la remisión parcial en los grupos de 41-50 años y >70 años fue del 2,4% (2); la enfermedad estable más llamativa fue del 2,4% (2), tanto para el grupo de 61-70 años, como para el >70 años; la enfermedad en progresión se evidenció principalmente en el grupo de 51-60 años, con un 4,8% (4), seguida del grupo de >70 años, con un 3,6% (3); del 8,4% (7) de pacientes que fallecieron durante el tratamiento, el grupo de predominio fue el >70 años, que corresponde al 3,6% (3).

Según el sexo, la remisión completa corresponde al 42,2% (35) para el femenino, siendo el grupo predominante y un 26,5% (22) para el masculino; la enfermedad estable fue similar para ambos grupos, con un 3,6% (3); tanto la enfermedad en progresión como la muerte durante el tratamiento fue mayor con el sexo masculino, con un 8,4% (7) y 6% (5), respectivamente, en contraste con el sexo femenino, que apenas representó el 1,2% (1) y 2,4% (2), respectivamente.

De acuerdo al estadio, se evidenció mayor cantidad de remisión completa en el estadio III, con 22,9% (19); la enfermedad estable fue de 3,6% (6) para el estadio III y para el IV; el predominio de enfermedad en progresión fue para el estadio IV, con un 6% (5); de igual manera, se observó que los pacientes que fallecieron durante el tratamiento, pertenecen principalmente a un estadio IV, siendo el 6% (5).

Se observó que los pacientes con un riesgo bajo y bajo-intermedio, presentaron mayor frecuencia de remisión completa con 33,7% (28) y 19,3% (16), respectivamente, disminuyendo evidentemente en el riesgo alto-intermedio y alto, con 6% (5) y 9,6% (8). Llama la atención que la enfermedad en progresión predominó en pacientes con riesgo alto-intermedio, con 4,8% (4) y los pacientes que en su mayor parte fallecen durante el tratamiento corresponden al grupo de riesgo alto, representado por el 6% (5).



Distribución de 83 pacientes con diagnóstico de DLBCL tratados con esquema R-CHOP en el Hospital José Carrasco Arteaga 2013-2018, según su respuesta terapéutica por número de ciclos recibidos. Cuenca, 2019

Numero de ciclos recibidos	RESPUESTA											
	CR	%	PR	%	SD	%	PD	%	DT	%	Total	%
≤ 4 ciclos	4	4,8%	3	3,6%	1	1,2%	4	4,8%	7	8,4%	19	22,9%
5 - 6 ciclos	25	30,1%	1	1,2%	3	3,6%	2	2,4%	0	0,0%	31	37,3%
> 6 ciclos	28	33,7%	1	1,2%	2	2,4%	2	2,4%	0	0,0%	33	39,8%
Total	57	68,7%	5	6,0%	6	7,2%	8	9,6%	7	8,4%	83	100,0%

Fuente: Base de datos del sistema AS400.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.

Evidentemente, de los pacientes que fueron estudiados presentaron una remisión completa al tratamiento quienes recibieron entre 5 a 6 y >6 ciclos, con 30,1% y 33,7% respectivamente; en contraposición a los que recibieron ≤4 ciclos, con un 4,8% y un 8,4% de progresión de la enfermedad y fallecimiento intra-tratamiento, respectivamente.



CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN.

El linfoma difuso de células B grandes constituye uno de los tumores sólidos más prevalentes de todos los linfomas, afectando principalmente a personas con edades superiores a 60 años. Este subtipo, se presenta entre un 30 – 58% de los casos diagnosticados de todas las neoplasias del tejido linfático. Cabe destacar que se presenta con mayor frecuencia de forma nodal, y la proporción extra nodal se ha visto más en tejidos como gástricos, o intestinales, como también en otros tejidos pero en menor medida (28).

Este estudio, realizado en el hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca, incluyó a 83 pacientes diagnosticados de linfoma difuso de células B grandes con confirmación histopatológica y que recibieron el esquema quimioterapéutico R – CHOP como primera línea en el periodo comprendido del 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2018. No se incluyeron pacientes que hayan recibido este mismo esquema como tratamiento alternativo, paliativo o quienes hayan recibido este esquema en otras instituciones públicas o privadas, ya sea pacientes atendidos por prestadores externos o en seguimiento.

Se evidenció que el rango de edad prevalente en nuestra investigación, tanto para hombres como para mujeres fue >70 años, con una media de edad de 61 años. Concordando con la mayoría de investigaciones, las que detallan un rango de edad entre 50 y 75 años con una media de 60 años (28–34).

Sin embargo, en nuestro estudio la distribución en cuanto a sexos se evidenció que predominaron las mujeres (n= 83; 53,0%), comparando con otros estudios, este es un dato variante. En un estudio publicado en el 2016, en SOLCA – Cuenca, se observó que la proporción de mujeres fue del 60,3%, y hombres 39,7% diagnosticados con algún tipo de cáncer a nivel de ganglios linfáticos. Otro estudio realizado por Mejía y col., en el 2015 mostró una distribución por sexo donde hombres predominaban sobre mujeres (n=223; 59,19%) (29). Además, en la ciudad de Lima, un estudio entre 2010 y 2012, el punto de corte de edad de mayor diagnóstico fue >60 años, siendo el sexo femenino el de mayor diagnóstico(30). Por último, un ensayo en



fase II realizado por Flinn et al. (2015) presentó un 69% de hombres con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes(35).

En cuanto a procedencia, la mayor proporción de pacientes fueron de la provincia del Azuay, con un 48,4%, según Mejía y col., concordando con nuestra distribución, que reveló un 56,6% de procedencia del Azuay, seguido de la provincia de Cañar, con 19,3% (29).

Encontramos que la principal forma de presentación al diagnóstico del linfoma difuso de células B grandes fue nodal con un 53%, y su forma extra-nodal 47%, representado por la afección gástrica como el principal sitio extra-nodal afectado. Al igual a lo encontrado en otros estudios como nos menciona Mertsoylu et al. (2014), en Beltrán y col. (2017), Mejía y col. (2015), entre otros estudios donde la afección extra nodal ocupó el 12,4%, 38%, y 35% respectivamente, cuya afección gástrica como su representante.(29,30,33,34,36–39)

Con respecto al estadio Ann Arbor al diagnóstico, investigaciones han observado al estadio III y IV presentarse en una frecuencia entre 22 – 59% de los pacientes (33,35,36,38,40,41). Con lo que se asemeja a lo encontrado en nuestro estudio donde el estadio III – IV reflejaron frecuencias similares. Sin embargo, Mertsoylu et al. (2014), encontró una frecuencia mayor en estadios I – II, llegando al 85% (36).

De acuerdo con la literatura actual, el IPI corresponde a un sistema que permite determinar la sobrevida global de la enfermedad en los linfomas a partir de la evaluación de varios parámetros, y por consiguiente, ayuda a seleccionar el plan terapéutico óptimo (40,42). Generalmente se ha asociado con mejor pronóstico aquellos que presentan una puntuación del IPI bajo o bajo – intermedio, como lo observado por Zhou et al. (2014), donde se presentaron con una frecuencia del 38% y 26% respectivamente(40). Sin embargo, se utiliza diferentes tipos de escalas, pero de acuerdo con Biccler et al. (2018), el utilizar NCCN – IPI tuvo mejor estratificación del riesgo y mejor precisión predictiva en comparación con IPI y el R-IPI (40–42). No obstante, en nuestro estudio se utilizó el modelo original de IPI abarcando variables como edad >60 años, ECOG status performance 2-4, LDH elevada, sitio extra nodal >1, y estadio Ann Arbor III – IV, ya que se contó con la información del universo estudiado. Con lo siguiente, los pacientes estudiados presentaron un índice pronóstico internacional con la puntuación bajo riesgo como la más



representativa, con un 34,9 %, estos datos son similares a lo observado en otras investigaciones (41–43).

Las investigaciones sobre los esquemas de tratamiento para el linfoma difuso de células B grandes son múltiples, donde se determinó que el rituximab en combinación con ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona, tiene una excelente eficacia con un porcentaje 80 a 90% de pacientes que alcanzan una remisión completa (44); tal como nos detalla Takahashi et al. (2016) donde el 80,6% de sus pacientes que recibieron el esquema R – CHOP tuvieron una remisión completa, también Shah et al.(2018) donde se observó en un 70% y Hara et al.(2018) un 85% (24,45,46). Por consiguiente, en nuestro estudio se observó que un 68,7% obtuvieron una remisión completa al final de su tratamiento. Los ciclos que se ha observado que resultan más eficaces son entre 5 a 6 ciclos y > 6 ciclos, con la mayor tasa de respuestas de 30,1% y 33,7% respectivamente, estos resultados van acorde a las investigaciones realizadas (44–47).

Sin embargo, la efectividad del esquema R – CHOP va determinada en relación con el estado clínico del paciente y las características inmunohistoquímicas de la afección, las cuales no fueron determinadas y comparadas en este estudio; pero las investigaciones realizadas por Wästerlid et al.(2019) demostraron que quienes presentaron al menos algún tipo de comorbilidad tuvieron menor probabilidad de recibir un tratamiento curativo, y quienes fueron seleccionados, tuvieron mayor riesgo de muerte por todas las causas de mortalidad (Hazard Ratio CCI >1 : 1.54, 95% CI: 1.32–1.80) (48).

Las características inmunohistoquímicas del linfoma difuso de células B grandes, específicamente el doble hit (expresión de MYC+BCL2) y triple hit (MYC+BCL2+BCL6) determinaron un peor pronóstico, un alto riesgo de recaídas a corto y mediano plazo a pesar del esquema terapéutico implementado; por lo que se ha determinado regímenes de salvamento que han demostrado tener una mejor tasa de respuesta en comparación al esquema de primera línea R – CHOP (49–54). Y por último, a pesar de que los linfomas difuso de células B grandes gástricos se presenta más frecuente como sitio extra nodal (dato que concuerda con nuestra investigación), su respuesta al tratamiento a base de R CHOP ha sido alta de acuerdo a lo observado por Agrawal et al.(2017) (55).



Nuestro estudio no abarcó la evaluación de la supervivencia global a 3 y 5 años (3/5-years OS, por sus siglas en inglés) ni la supervivencia sin enfermedad (3/5 - years PFS, por sus siglas en inglés), debido a que el periodo de tiempo no nos permitió realizar un seguimiento ya que se realizó entre enero 2013 - diciembre 2018, y se debe realizar sus análisis basados en el método Kaplan Meier. No obstante, de acuerdo con la literatura investigada, la supervivencia global a 5 años se presentó en una frecuencia entre 55 – 70% y con una supervivencia sin enfermedad a 5 años de 56% - 70 % (39,45–47,51,56–58).



CAPÍTULO VII

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. Conclusiones

Al finalizar la presente investigación se concluye que:

- La media de edad de los pacientes con diagnóstico de DLBCL estudiados fue de 61,41 años, siendo el grupo etario >70 años el más prevalente, representando el 31,3%. El sexo femenino predominó con el 53% frente al 47% del sexo masculino. Los pacientes procedentes de Azuay fueron el 56,6% y de Cañar el 19,3%, como principales.
- El estadio Ann Arbor al momento del diagnóstico se encuentra representado principalmente por estadios altos, observando un 36,1% para el estadio III y un 31,3% para el estadio IV.
- El IPI calculado reveló un predominio del grupo de riesgo bajo, de 34,9%, seguido del grupo de riesgo bajo-intermedio, con 27,7%. El grupo de riesgo alto-intermedio corresponde al 13,3% y el grupo de riesgo alto al 24,1%.
- La localización nodal es la más frecuente, representando el 53%. En cuanto a la localización extra-nodal, se encontró que el sitio de presentación de predominio es el gástrico, siendo el 46,2% de la afección extra-nodal; sitios como tiroides y sistema nervioso central tuvieron una prevalencia baja, de 2,6%.
- Los datos obtenidos sobre la respuesta al tratamiento R-CHOP revelaron que: el 68,7% presentó una remisión completa; el 6% tuvo una remisión parcial; el 7,2% corresponde a enfermedad estable; 9,6% de los pacientes manifestaron una enfermedad en progresión; el 8,4% estuvo representado por pacientes que fallecieron durante el tratamiento (después de haber recibido al menos un ciclo de R-CHOP). El grupo de 61-70 años presentó la mayor parte de la remisión completa, la muerte durante el tratamiento se evidenció principalmente en >70 años. El sexo femenino con remisión completa corresponde al 42,2% y el sexo masculino al 26,5%, la enfermedad en progresión y la muerte durante el tratamiento fue mayor en el sexo masculino. El estadio III fue el que



principalmente presentó una remisión completa; el predominio de enfermedad en progresión y muerte durante el tratamiento fue para el estadio IV. Los pacientes con riesgo bajo y bajo-intermedio presentaron mayor frecuencia de remisión completa, la cual disminuye evidentemente en riesgo alto-intermedio y alto; la mayor parte de los pacientes que fallecen durante el tratamiento corresponden al grupo de alto riesgo.

- En cuanto al número de ciclos recibidos, de los 83 pacientes incluidos en el estudio se observó que el 39,8% recibieron > 6 ciclos, presentando una remisión completa correspondiente con el 33,7%. El 22,9% de pacientes recibieron < 4 ciclos; presentando apenas un 4,8% de remisión completa.

7.2. Recomendaciones

- Se recomienda poner énfasis en la población > 60 años, por ser un grupo de riesgo para el desarrollo de esta patología, para de esta forma tener un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz y oportuno.
- Al constatar que la afección gástrica es la más común del compromiso extra nodal, sugerimos tener en cuenta la realización de una endoscopia digestiva alta, como screening, para pacientes con diagnóstico inicial de esta enfermedad o alto riesgo de desarrollarla.
- Proponemos la realización de futuras investigaciones referentes al tema, que indaguen acerca del tiempo de supervivencia de los pacientes, la calidad de vida, si existen recaídas de la enfermedad, los efectos adversos presentados, entre otros.



CAPÍTULO VIII

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Grover NS, Park SI. Novel Targeted Agents in Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma Therapy. *Pharmaceuticals*. 17 de septiembre de 2015;8(3):607-36.
2. Dabaja BS, Advani R, Hodgson DC, Dhakal S, Flowers CR, Ha CS, et al. ACR Appropriateness Criteria® Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Am J Clin Oncol*. diciembre de 2015;38(6):610-20.
3. Davies A. Tailoring front-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma: who should we treat differently? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 8 de diciembre de 2017;2017(1):284-94.
4. Sexto Informe Registro de Tumores Cuenca by Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca - issuu [Internet]. 2015 [citado 27 de julio de 2017]. Disponible en: https://issuu.com/solcacuenca/docs/sexta_inf__reg_solca_cuenca
5. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. julio de 2016;66(4):271-89.
6. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet* [Internet]. 2017 [citado 21 de junio de 2017]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616324072>
7. Sociedad Argentina de Hematología. GUIAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. [Internet]. Edición 2015. Argentina; 2015. 750 p. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/Guia-Completa-2015.pdf>
8. Tipos de linfoma no Hodgkin [Internet]. American Cancer Society. 2017 [citado 27 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/acerca/tipos-de-linfoma-no-hodgkin.html>
9. Linfoma no Hodgkin. [Internet]. Fundación Josep Carreras contra la Leucemia. 2017 [citado 27 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.fcarreras.org/es/linfomanohodgkin>



10. Sanitaria 2000. Incidencia del linfoma en el Ecuador va en aumento [Internet]. Redacción Médica. 2016 [citado 23 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.redaccionmedica.ec/secciones/salud-publica/incidencia-del-linfoma-en-el-ecuador-va-en-aumento-88643>
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 de mayo de 2016;127(20):2375-90.
12. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran - Patología estructural y funcional. 9na ed. Barcelona: Elsevier España, S.A; 2015.
13. Lawrence N. Shulman, Dana Farber, Julie Torode. WHO | Medicines for treatment of the following cancers – review – EML and EMLc [Internet]. WHO. 2014 [citado 27 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/cancer/en/
14. Candelaria M, Cervera-Ceballos E, Meneses-García A, Avilés-Salas A, Lome-Maldonado C, Zárate-Osorno A, et al. [National guidelines of diagnosis and treatment of the non-Hodgkin lymphoma]. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr*. junio de 2013;65 Suppl 2:s5-27.
15. Pratap S, Scordino TS. Molecular and cellular genetics of non-Hodgkin lymphoma: Diagnostic and prognostic implications. *Exp Mol Pathol*. 2019;106:44-51.
16. Diana Isabel Quintero Ordoñez. LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CELULAS GRANDES B. *Rev Med De Costa Rica y Centroamerica*. 2014;LXXI(610):333-8.
17. Pérez J, Aguilar C, Álvarez J, Augusto M, Báez P, Cervantes I, et al. Revista de Hematología, Generalidades sobre linfomas. *Rev Hematol*. diciembre de 2018;174-88.
18. ECOG Performance Status [Internet]. ECOG-ACRIN. 2017 [citado 12 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>



19. Andrew D. Zelenetz, Leo L. Gordon, William G. Wierda, Jeremy S. Abramson, Ranjana H. Advani, C. Babis Andreadis, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology B-Cell Lymphomas. NCCN Inc. 27 de marzo de 2017;3.
20. Montalban C, Diaz-Lopez A, Martin A, Baile M, Sanchez JM, Sancho JM, et al. Differential prognostic impact of GELTAMO-IPI in cell of origin subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma as defined by the Hans algorithm. *Br J Haematol.* agosto de 2018;182(4):534-41.
21. Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* enero de 1999;17(1):268-76.
22. Lulla PD, Hill LC, Ramos CA, Heslop HE. The use of chimeric antigen receptor T cells in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* mayo de 2018;16(5):375-86.
23. Coiffier B, Thieblemont C, Neste EVD, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 23 de septiembre de 2010;116(12):2040-5.
24. Takahashi T, Kumanomidou S, Takami S, Okada T, Adachi K, Jo Y, et al. A retrospective study of R-CHOP/CHOP therapy-induced nausea and vomiting in non-Hodgkin's lymphoma patients: a comparison of intravenous and oral 5-HT₃ receptor antagonists. *Int J Hematol.* 1 de septiembre de 2016;104(3):378-83.
25. Litière S, Collette S, de Vries EGE, Seymour L, Bogaerts J. RECIST — learning from the past to build the future. *Nat Rev Clin Oncol.* 20 de diciembre de 2016;14:187.
26. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de febrero de 2007;25(5):579-86.



27. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 1 de julio de 2017;28(7):1436-47.
28. Ruiz L. VA, Angel A. GA, Montua V. JD, Urbano R. N. LINFOMA DIFUSO DE CELULAS B GRANDES DE ORIGEN YEYUNAL: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. *Rev Científica Cienc Médica*. 2018;21(2):42-6.
29. Alejandro Mejía Freire S, Alejandro Molina Calderón A, Duque G, Arias Maldonado F. ESTUDIO DESCRIPTIVO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN. *Rev Médica Hosp José Carrasco Arteaga*. 1 de noviembre de 2015;7:230-5.
30. Beltrán BE, De La Cruz Vargas JA. Características clínicas y sobrevida de los pacientes con linfoma de células grandes B difuso tratados con R-CHOP. *Univ Ricardo Palma [Internet]*. 2017 [citado 25 de agosto de 2019]; Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/1057>
31. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, et al. A Global, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (RCHOP) in Patients with Previously Untreated Non-Germinal Center B-Cell-like (GCB) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood*. 21 de noviembre de 2018;132(Suppl 1):784-784.
32. Dabaja BS, Vanderplas AM, Crosby-Thompson AL, Abel GA, Czuczman MS, Friedberg JW, et al. Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: Analysis of the National Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project. *Cancer*. 2015;121(7):1032-9.
33. Glenney RLDC. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN, HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2004-2011, LIMA-PERÚ. *Rev MEDICA CARRIONICA [Internet]*. 26 de agosto de 2017 [citado 3 de septiembre de 2019];4(1).



Disponible

en:

<http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/view/150>

34. Shen H, Wei Z, Zhou D, Zhang Y, Han X, Wang W, et al. Primary extra-nodal diffuse large B-cell lymphoma: A prognostic analysis of 141 patients. *Oncol Lett.* 1 de agosto de 2018;16(2):1602-14.
35. Flinn IW, Bartlett NL, Blum KA, Ardeshtna KM, LaCasce AS, Flowers CR, et al. A phase II trial to evaluate the efficacy of fostamatinib in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Eur J Cancer.* 1 de febrero de 2016;54:11-7.
36. Mertsoylu H, Muallaoglu S, Besen AA, Erdogan S, Sezer A, Sedef AM, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma: clinicopathological features, survival and treatment outcome in two cancer centers of southern Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2014;15(17):7207-11.
37. Vannata B, Zucca E. Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. *Chin Clin Oncol [Internet].* 14 de enero de 2015 [citado 2 de septiembre de 2019];4(1). Disponible en: <http://cco.amegroups.com/article/view/5458>
38. Mao L, Wang X, Wang CY, Xia B, Ning QY, Yang HL, et al. [Evaluation of different staging systems and prognostic analysis of 110 primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 25 de junio de 2019;99(24):1853-8.
39. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology (Phila).* enero de 2018;50(1):74-87.
40. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 6 de febrero de 2014;123(6):837-42.
41. Prochazka KT, Melchardt T, Posch F, Schlick K, Deutsch A, Beham-Schmid C, et al. NCCN-IPI score-independent prognostic potential of pretreatment uric acid levels for clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients. *Br J Cancer.* noviembre de 2016;115(10):1264-72.



42. Biccler J, Eloranta S, Brown P de N, Frederiksen H, Jerkeman M, Smedby KE, et al. Simplicity at the cost of predictive accuracy in diffuse large B-cell lymphoma: a critical assessment of the R-IPI, IPI, and NCCN-IPI. *Cancer Med.* 2018;7(1):114-22.
43. Troppan KT, Melchardt T, Deutsch A, Schlick K, Stojakovic T, Bullock MD, et al. The significance of pretreatment anemia in the era of R-IPI and NCCN-IPI prognostic risk assessment tools: a dual-center study in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Eur J Haematol.* 2015;95(6):538-44.
44. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, Tulpule A, Flinn IW, Kolevska T, et al. Randomized Phase II Study of R-CHOP With or Without Bortezomib in Previously Untreated Patients With Non-Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de noviembre de 2017;35(31):3538-46.
45. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, Epperla N, Reddy N, Ganguly S, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol.* 2018;180(4):534-44.
46. Hara T, Yoshikawa T, Goto H, Sawada M, Yamada T, Fukuno K, et al. R-THP-COP versus R-CHOP in patients younger than 70 years with untreated diffuse large B cell lymphoma: A randomized, open-label, noninferiority phase 3 trial. *Hematol Oncol.* 1 de octubre de 2018;36(4):638-44.
47. Fowler NH, Pearlberg J, Brail LH, Shi W, Jiang L, Condon C, et al. FRESCO: A phase 2, randomized study of duvelisib plus rituximab vs R-CHOP in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who have progressed within 24 months of receiving an alkylator-based chemotherapy regimen. *J Clin Oncol.* 20 de mayo de 2016;34(15_suppl):TPS7578-TPS7578.
48. Wästerlid T, Mohammadi M, Smedby KE, Glimelius I, Jerkeman M, Bottai M, et al. Impact of comorbidity on disease characteristics, treatment intent and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish lymphoma register study. *J Intern Med.* abril de 2019;285(4):455-68.



49. Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure—what to do? ASH Educ Program Book. 12 de febrero de 2016;2016(1):366-78.
50. Huang J-J, Xia Y, Wang Y, Liu P-P, Bi X-W, Sun P, et al. A comparison of R-EPOCH and R-CHOP as a first-line regimen in de novo DLBCL patients with high Ki-67 expression in a single institution. *Oncotarget*. 5 de julio de 2016;7(27):41242.
51. Staiger AM, Ziepert M, Horn H, Scott DW, Barth TFE, Bernd H-W, et al. Clinical Impact of the Cell-of-Origin Classification and the MYC/BCL2 Dual Expresser Status in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated Within Prospective Clinical Trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 19 de mayo de 2017;35(22):2515-26.
52. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, Sehn LH, Villa D, Kansara R, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*. 5 de mayo de 2016;127(18):2182-8.
53. Khelfa Y, Lebowicz Y, Jamil MO. Double-Hit Large B Cell Lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 26 de septiembre de 2017;19(11):74.
54. pubmeddev, SK LY and B. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30859597>
55. Agrawal, Chaturbhuj, Kaushal, Rajiv. EBSCOhost | 127251948 | To Study The Clinical Behavior And Treatment Outcome In Patients Of Extranodal Non-Hodgkin'S Lymphoma. *J Cancer Res Ther*. 2017;Vol. 13:pS400-S401. 2p.
56. Chan EHL, Koh LP, Lee J, Mel SD, Jeyasekharan A, Liu X, et al. Real world experience of R-CHOP with or without consolidative radiotherapy vs DA-EPOCH-R in the first-line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 1 de agosto de 2019;8(10):4626-32.



57. Williams JN, Rai A, Lipscomb J, Koff JL, Nastoupil LJ, Flowers CR. Disease characteristics, patterns of care, and survival in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2015;121(11):1800-8.
58. Bowzyk Al-Naeeb A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ*. 22 de agosto de 2018;362:k3204.



CAPÍTULO IX

9. ANEXOS

9.1. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Edad.	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento hasta la fecha de realización del estudio.	Tiempo.	Años.	1. ≤ 40 años. 2. 41 – 50 años. 3. 51 – 60 años. 4. 61 – 70 años. 5. >70 años.
Sexo.	Diferencias fenotípicas que distinguen a un hombre de una mujer.	Fenotipo.	Masculino. Femenino.	1. Masculino. 2. Femenino.
Lugar de procedencia.	Lugar de nacimiento establecido en su documento de identidad.	Lugar.	Provincias.	1. Azuay. 2. Cañar. 3. Loja. 4. El Oro. 5. Morona Santiago. 6. Manabí. 7. Pichincha. 8. Santo Domingo de los Tsachilas. 9. Zamora Chinchipe. 10. Esmeraldas.
LDH sérico.	Enzima que se encuentra en la mayoría de las células del organismo humano; cuantificable por análisis sanguíneo y cuya elevación	Análisis cuantitativo en sangre de Lactato Deshidrogenasa.	mg/dl.	1. Normal. 2. Elevado (>480 mg/dl).



	representa lesión celular.			
Estado funcional.	Escala utilizada para valorar la progresión de la enfermedad, el compromiso de la vida diaria del paciente, el tratamiento y el pronóstico.	Estado funcional medido por escala ECOG performance status.	ECOG performance status.	<ol style="list-style-type: none">1. 0: totalmente activo.2. 1: Limitado en actividad física extenuante, pero ambulatorio.3. 2: ambulatorio, pero incapaz de llevar actividad laboral.4. 3: Capaz de autocuidado, confinado a la silla o cama más del 50% del tiempo.5. 4: Completamente inhabilitado, confinado en silla o cama.6. 5: muerto.
Estadio.	Extensión de un tumor determinado en oncología y oncohematología.	Estadio según clasificación de Ann Arbor.	Clasificación de Ann Arbor.	<ol style="list-style-type: none">1. I: Afecta a una sola región ganglionar o se localiza en un solo órgano o área extralinfática.2. II: Afecta a dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma o una afectación



				<p>extralinfática y en una o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma.</p> <p>3. III: Afecta a dos o más regiones ganglionares en ambos lados del diafragma, que también puede estar acompañada de afectación extralinfática localizada o de afectación esplénica.</p> <p>4. IV: Afecta de forma difusa o diseminada a uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, asociada o no con afectación de ganglios linfáticos. La afectación de la médula ósea o hepática siempre se considerará estadio IV.</p>
--	--	--	--	--



Índice de Pronóstico Internacional (IPI).	Herramienta utilizada para medir el pronóstico de agresividad de Linfoma no Hodgkin.	<ul style="list-style-type: none">· Edad.· LDH sérico.· Estado funcional (ECOG).· Estadio (Ann Arbor).· Compromiso extranodal.	<ul style="list-style-type: none">· >60 años.· >Normal.· 2 – 4.· III o IV.· >1 sitio.	<ol style="list-style-type: none">1. Bajo: 0 – 1.2. Bajo - intermedio: 2.3. Alto - intermedio: 3.4. Alto: 4.
Respuesta al tratamiento.	Resultados ocurridos tras la administración de una sustancia química con acción terapéutica sobre un organismo vivo.	Respuesta al tratamiento R-CHOP.	<ul style="list-style-type: none">· Remisión completa (CR).· Remisión parcial (PR).	<ol style="list-style-type: none">1. CR: desaparición de toda evidencia de enfermedad, PET negativa, masa de tamaño normal, hígado y bazo no palpables, inmuno-histoquímica negativa.2. PR: regresión de enfermedad medida y sin sitios nuevos, uno o más PET positivas en el sitio previamente involucrado,



			<ul style="list-style-type: none">· Enfermedad estable (SD).	<p>hígado o bazo de tamaño normal.</p> <p>3. SD: fracaso para alcanzar CR, PR o PD. PET positiva en sitios previos de enfermedad sin nuevos sitios en TC o PET; o PET negativa sin cambios de tamaño de lesiones previas en TC.</p>
			<ul style="list-style-type: none">· Enfermedad en progresión (PD).	<p>4. PD: cualquier nueva lesión o aumento $\geq 50\%$ de los sitios previamente involucrados desde el nadir, aparición de nueva lesión $> 1,5\text{cm}$ en cualquier eje, aumento en más del 50% del diámetro más largo del nódulo previamente involucrado.</p>
			<ul style="list-style-type: none">· Fallece intra-tratamiento.	<p>5. Deceso que ocurre durante al menos</p>



				un ciclo de quimioterapia que no recibió evaluación de la respuesta al tratamiento.
Ciclo de Quimio-terapia.	Periodo de 3 a 4 semanas desde que se administra la primera dosis de quimioterapia hasta su siguiente dosis.	Numérico.	· Número de Ciclos recibidos.	1. ≤ 4 . 2. 5 – 6. 3. > 6 .
Localización nodal o extra nodal de la enfermedad.	Sitio u órgano linfático o no linfático donde se desarrolla la enfermedad primaria.	Tejido u órgano linfático o no linfático diagnosticado por histopatología.	· Nodal. · Extra nodal.	1. Nodal. 2. Extra nodal.
Localización extra nodal de la enfermedad.	Sitio u órgano no linfático donde se desarrolla la enfermedad primaria.	Tejido u órgano no linfático diagnosticado por histopatología.	· Tejidos u órganos no linfáticos.	1. Gástrico. 2. Colon. 3. Tiroides. 4. Hepático. 5. Macizo facial y anexos. 6. Musculo – esquelético. 7. Piel y tejido celular subcutáneo. 8. Renal. 9. SNC. 10. Genitourinario.

Fuente: Apuntes de investigación.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.

**9.2. Formulario**

UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO R-CHOP, COMO PRIMERA LÍNEA, EN EL
LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES EN LOS
PACIENTES DEL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA EN EL PERÍODO
2013-2018**

Código numérico: _____

HC: _____

Variables sociodemográficas:

Edad: _____ años

Procedencia (provincia): _____

Sexo: M ☐ F ☐

Ann-Arbor al momento de diagnóstico:

I ☐II ☐III ☐IV ☐

IPI:

Edad >60 años ☐ ≤60 años ☐ECOG 0 - 1 ☐ 2 - 4 ☐LDH Normal ☐ Elevado ☐Estadio I/II ☐ III/IV ☐Compromiso extra-nodal NO o 1 sitio ☐ >1 sitio ☐

Respuesta al tratamiento:

Completa ☐ Parcial ☐ Estable ☐ En progreso ☐ Fallece intra-tratamiento ☐

Número de ciclos recibidos:

≤4 ☐ 5-6 ☐ >6 ☐

Localización:

Nodal ☐ Extra-nodal ☐ Especifique: _____ (gástrico, tiroides, SNC, etc.)



9.3 Lista de edades y cálculo del IPI

		ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL											
CÓDIGO NUMÉRICO	EDAD (AÑOS)	EDAD	PUNTAJE	ECOG	PUNTAJE	LDH	PUNTAJE	ESTADIO	PUNTAJE	COMPROMISO EXTRA NODAL	PUNTAJE	PUNTAJE TOTAL	INTERPRETACIÓN
1	58	≤60 AÑOS	0	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	0 -1	0	3	Alto-Intermedio
2	55	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	0	Bajo
3	27	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	0	Bajo
4	68	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	0 -1	0	4	Alto
5	27	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	0	Bajo
6	42	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	ELEVADO	1	III/IV	1	0 -1	0	2	Bajo-Intermedio
7	62	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	>1	1	3	Alto-Intermedio
8	64	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	1	Bajo
9	73	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	1	Bajo
10	49	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 -1	0	1	Bajo
11	61	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	1	Bajo
12	66	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	1	Bajo
13	68	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	ELEVADO	1	III/IV	1	0 -1	0	3	Alto-Intermedio
14	48	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	0	Bajo
15	70	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	1	Bajo
16	64	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 -1	0	2	Bajo-Intermedio
17	77	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	ELEVADO	1	III/IV	1	0 -1	0	3	Alto-Intermedio
18	66	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 -1	0	2	Bajo-Intermedio
19	71	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	ELEVADO	1	III/IV	1	0 -1	0	3	Alto-Intermedio
20	59	≤60 AÑOS	0	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	>1	1	4	Alto
21	74	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	NORMAL	0	III/IV	1	0 -1	0	3	Alto-Intermedio
22	74	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	1	Bajo
23	58	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	0	Bajo
24	56	≤60 AÑOS	0	2 - 4	1	NORMAL	0	III/IV	1	0 -1	0	2	Bajo-Intermedio
25	60	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	>1	1	2	Bajo-Intermedio
26	49	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	0	Bajo
27	64	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	1	Bajo
28	43	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	ELEVADO	1	III/IV	1	0 -1	0	2	Bajo-Intermedio
29	47	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 -1	0	1	Bajo
30	65	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 -1	0	2	Bajo-Intermedio
31	75	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	>1	1	5	Alto
32	69	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 -1	0	1	Bajo
33	77	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	>1	1	2	Bajo-Intermedio



34	54	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 - 1	0	0	Bajo
35	52	≤60 AÑOS	0	2 - 4	1	NORMAL	0	I/II	0	>1	1	2	Bajo-Intermedio
36	73	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	ELEVADO	1	III/IV	1	0 - 1	0	3	Alto-Intermedio
37	83	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	0 - 1	0	4	Alto
38	48	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	ELEVADO	1	III/IV	1	0 - 1	0	2	Bajo-Intermedio
39	53	≤60 AÑOS	0	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	>1	1	4	Alto
40	71	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	ELEVADO	1	III/IV	1	>1	1	4	Alto
41	78	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	>1	1	5	Alto
42	32	≤60 AÑOS	0	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	>1	1	4	Alto
43	61	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 - 1	0	1	Bajo
44	77	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 - 1	0	1	Bajo
45	61	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	2	Bajo-Intermedio
46	52	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	1	Bajo
47	77	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	0 - 1	0	4	Alto
48	62	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	2	Bajo-Intermedio
49	52	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 - 1	0	0	Bajo
50	70	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	2	Bajo-Intermedio
51	45	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	1	Bajo
52	58	≤60 AÑOS	0	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	>1	1	4	Alto
53	80	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	2	Bajo-Intermedio
54	60	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	ELEVADO	1	I/II	0	0 - 1	0	1	Bajo
55	27	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	>1	1	2	Bajo-Intermedio
56	47	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 - 1	0	0	Bajo
57	43	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	>1	1	2	Bajo-Intermedio
58	79	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	>1	1	5	Alto
59	62	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	2	Bajo-Intermedio
60	69	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	2	Bajo-Intermedio
61	67	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	0 - 1	0	4	Alto
62	80	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	ELEVADO	1	I/II	0	>1	1	4	Alto
63	20	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	1	Bajo
64	51	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 - 1	0	0	Bajo
65	74	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	ELEVADO	1	III/IV	1	>1	1	4	Alto
66	63	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	NORMAL	0	I/II	0	0 - 1	0	2	Bajo-Intermedio
67	73	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	>1	1	3	Alto-Intermedio
68	79	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	>1	1	5	Alto
69	68	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	2	Bajo-Intermedio
70	43	≤60 AÑOS	0	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	>1	1	4	Alto
71	52	≤60 AÑOS	0	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	0 - 1	0	3	Alto-Intermedio
72	30	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 - 1	0	0	Bajo




73	45	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	1	Bajo
74	71	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	ELEVADO	1	I/II	0	0 - 1	0	2	Bajo-Intermedio
75	37	≤60 AÑOS	0	0 - 1	0	NORMAL	0	I/II	0	0 - 1	0	0	Bajo
76	68	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	3	Alto-Intermedio
77	85	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	3	Alto-Intermedio
78	79	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	0 - 1	0	4	Alto
79	84	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	2	Bajo-Intermedio
80	86	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	ELEVADO	1	III/IV	1	0 - 1	0	4	Alto
81	67	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	NORMAL	0	III/IV	1	>1	1	4	Alto
82	83	>60 AÑOS	1	2 - 4	1	NORMAL	0	III/IV	1	0 - 1	0	3	Alto-Intermedio
83	80	>60 AÑOS	1	0 - 1	0	ELEVADO	1	III/IV	1	>1	1	4	Alto
	Min 20												
	Max 86												
	Media 61,41												

Fuente: Base de datos del sistema AS400.

Autores: Jorge E. Gómez, J. Pierre Villafuerte.



9.4. Aprobación de protocolo




UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIA MÉDICAS
COMISIÓN DE TRABAJOS DE TITULACIÓN (C.T.T.)

Dra. Lorena Mosquera V., PRESIDENTA DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE TITULACIÓN

I N F O R M A

Que, los estudiantes Jorge Gómez Freire y Jean Pierre Villafuerte Demera, como requisito previo a la obtención del título de fin de carrera en la Facultad de Ciencias Médicas, presentó el protocolo de proyecto de investigación titulado **"RESULTADOS TRATAMIENTO R-CHOP, PRIMERA LÍNEA, EN LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA 2013-2018. CUENCA, 2019."**, bajo la dirección del Dr. Andrés Andrade G., y la asesoría del Dr. Marco Ojeda O., el mismo que fue aprobado en sesión del H. Consejo Directivo del 19 de junio de 2019, debiendo presentar su proyecto de investigación el 19 de diciembre de 2019.

Cuenca, 21 de junio de 2019

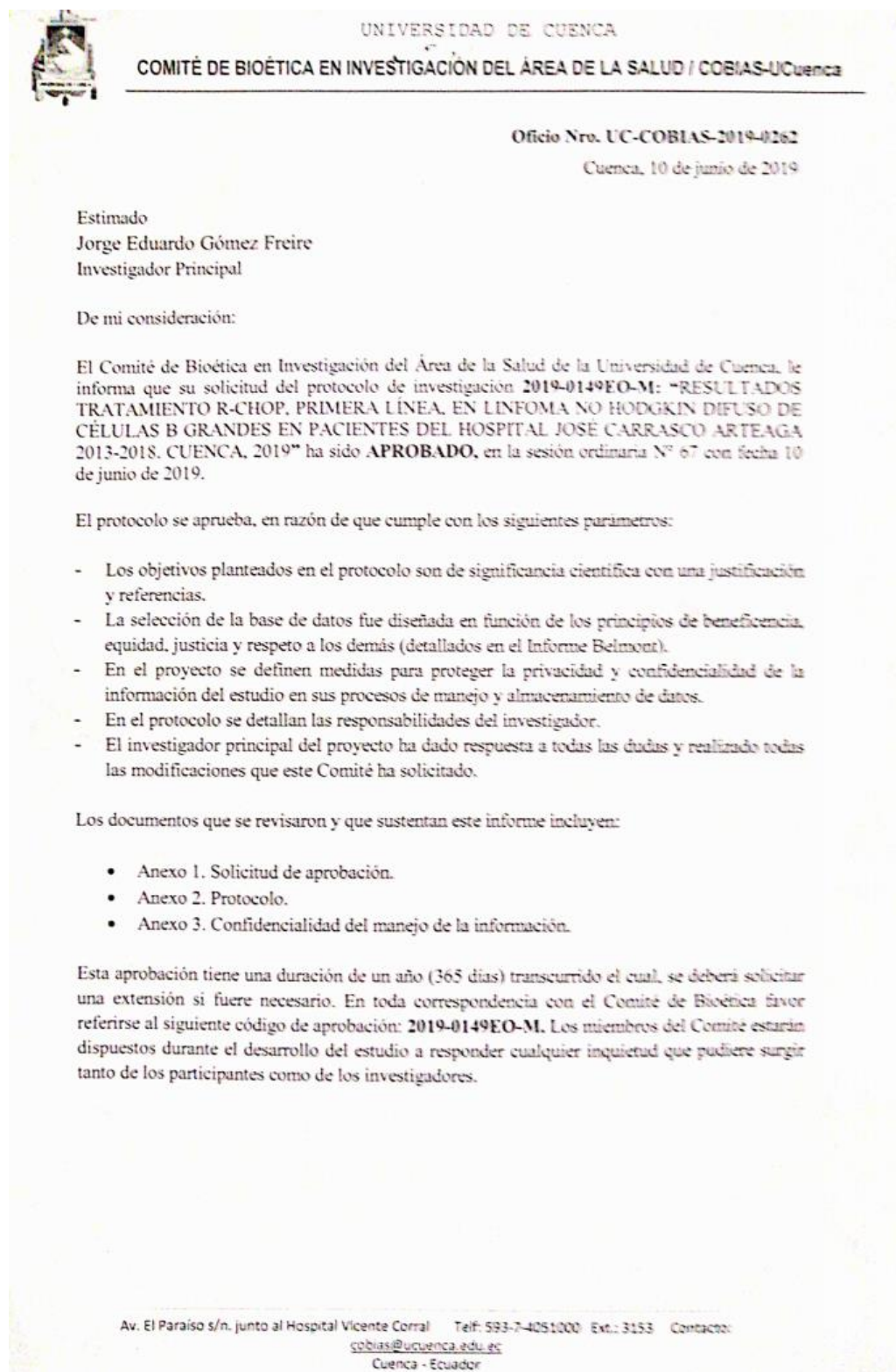

Dra. Lorena Mosquera V., Mgr.,
PRESIDENTA DE LA COMISIÓN

Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad
Resolución de la UNESCO del 5 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril s/n. (El Paraíso) Telf: 593-7-4051000 Ext 3134 Email: Lorena.mosquerav@ucuenca.edu.ec / pilar.verdugos@ucuenca.edu.ec
Cuenca - Ecuador



9.5. Aprobación del comité de bioética





UNIVERSIDAD DE CUENCA

COMITÉ DE BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL ÁREA DE LA SALUD / COBIAS-UCuenca

Es necesario que se tome en cuenta las siguientes responsabilidades:

1. El Comité no se responsabiliza por cualquiera de los posibles eventos por el manejo inadecuado de la información, lo cual es de entera responsabilidad del investigador principal; sin embargo, es requisito informar a este Comité sobre cualquier novedad, dentro de las siguientes 24 horas.
2. El Comité de Bioética ha otorgado la presente aprobación con base en la información entregada y el solicitante asume la veracidad, corrección y autoría de los documentos entregados.
3. De igual forma, el solicitante de la aprobación es el responsable de la ejecución correcta y ética de la investigación, respetando los documentos y condiciones aprobadas por el Comité, así como la legislación vigente aplicable y los estándares nacionales e internacionales en la materia.

Se le recuerda que se debe informar al COBIAS-UCuenca, el inicio del desarrollo de la investigación aprobada y una vez que concluya con el estudio debe presentar un informe final del resultado a este Comité.

Atentamente,

Dr. José Ortiz Segarra, PhD.
Presidente del COBIAS-UCuenca

Comité de Bioética en
Investigación del Área de
la Salud
Universidad de Cuenca
APROBADO

Fecha: **10 JUN 2019**



9.6. Aprobación de recolección de datos



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

Oficio No. 038-DEM-TI-19
Cuenca, 24 de junio de 2019

Señor Doctor:
Marco Vinicio Rivera Ullaui
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN
"HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA"
Ciudad

De mi consideración:

Con un atento saludo me dirijo a usted, para solicitar de la manera más comedida su autorización para que los estudiantes de la Carrera de Medicina y Cirugía, Jorge Gómez Freire y Jean Pierre Villafuerte Demera, puedan tener acceso al Área de Estadística para la revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados de Linfoma difuso de Células B Graves en los períodos 2013-2018 del Hospital José Carrasco Arteaga, con la finalidad de recopilar información que requieren para el desarrollo de su trabajo de investigación, cuyo tema es: **"RESULTADOS TRATAMIENTO R-CHOP, PRIMERA LÍNEA, EN LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA 2013-2018. CUENCA, 2019."**. La investigación estará dirigida por el Dr. Andrés Andrade G., docente de la Facultad.

En espera de poder contar con su apoyo para el desarrollo de esta importante actividad académica, agradezco y suscribo,

Atentamente,



Dra. Vilma Bojorque I.
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA

	ELABORADO POR:	CPA. María Judith Piedra.
	SUPERVISADO POR:	Dra. Vilma Bojorque I.

Av. El Paraíso 3-52 teléfono: 593-7- 4051155 / 4051000 ext. 3111 Fax: 4051157
Casilla 01-01-1891 E-mail: demed@ucuenca.edu.ec
Cuenca – Ecuador

